

内质网应激与动脉粥样硬化研究进展

王旭综述, 王绿娅审校

(首都医科大学附属安贞医院, 北京市心肺血管疾病研究所, 动脉硬化研究室, 北京市 100029)

[关键词] 内质网应激; 细胞凋亡; 动脉粥样硬化

[摘要] 动脉粥样硬化是严重危害人类健康的血管疾病, 其病因涉及多种危险因素和疾病, 迄今为止提出了多种病理生理通路, 但具体机制尚未完全阐明。近年来, 内质网应激逐渐被人们认识, 多种致病因素会引起内质网应激。研究发现, 内质网应激是蛋白质监控和信号传导系统的保护性反应, 但应激过度则导致细胞凋亡, 内质网应激是与动脉粥样硬化相关的多种危险因素和炎症反应的共同信号通路, 各种危险因素可单独或协同通过内质网应激诱导细胞凋亡参与动脉粥样硬化的发生发展。最近, 内质网应激在冠心病不稳定斑块形成中的重要作用受到广泛关注。本文综述了近年来动脉粥样硬化形成过程中内质网应激的研究进展, 为阐明动脉粥样硬化形成机制及预防和治疗提供理论依据, 为动脉粥样硬化性疾病治疗开启新思路。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

心血管疾病位居人类疾病谱首位, 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是其主要病理基础。As 发病的主要危险因素包括糖尿病、脂代谢紊乱、高血压、不良的生活习惯等, 其形成及进展的病理生理机制涉及炎症、免疫等多种学说, 但具体机制尚未完全阐明。内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 作为细胞水平的应激将 As 形成的细胞机制与多种危险因素联系起来, 并贯穿 As 发展的整个过程^[1-3]。近年来内质网应激在冠心病不稳定斑块形成中的重要作用受到广泛关注, 本文就 As 中内质网应激相关内容作一综述, 为 As 性疾病治疗开启新的思路。

1 内质网应激的途径

内质网是最大的细胞器, 广泛分布于除成熟红细胞以外所有真核细胞的胞质内, 其内膜面积占细胞所有膜结构的 50%, 其巨大的膜结构为蛋白质合成、修饰提供了一个宽广平台, 使之在多种信号调控中起关键作用。内质网主要功能是进行蛋白质合成、修饰加工、分选转运及调节细胞内 Ca^{2+} 浓度等, 此外还参与固醇激素合成及糖类和脂类代谢。内质网应激是指由于内质网稳态受到破坏后一系列分子、生化改变, 细胞为了抵抗理化因素引起的损伤, 一系列应激反应被激活^[4]。主要的三条信号通路为未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR), 内质网超负荷反应 (endoplasmic reticulum-overloaded response, EOR) 和固醇调节级联反应。前两者均是蛋白质加工紊乱所致, 后者则是内质网表面胆固醇

损耗所致^[5]。未折叠蛋白反应信号通路研究最为清楚。

1.1 未折叠蛋白反应信号通路

未折叠蛋白反应由分子伴侣葡萄糖调节蛋白 78 / 免疫球蛋白结合蛋白 (glucose-regulated protein78 / binding immunoglobulin protein, GRP78/BIP) 及 3 种信号转导蛋白所介导。3 种信号转导蛋白包括双链 RNA 依赖的蛋白激酶样内质网激酶 (PKR-like ER kinase, PERK)、转录激活因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 和跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (type-I ER transmembrane protein kinase, IRE-1)。在生理条件下, PERK、ATF6、IRE-1 分别与分子伴侣 GRP78 / BIP 结合, 形成稳定的复合物处于无活性状态; 当内质网应激时, 未折叠蛋白在内质网内堆积促使其与 GRP78 / BIP 解离, 解离后的 IRE-1 和 PERK 及其自身磷酸化, 启动未折叠蛋白反应, 进而通过降解无法恢复正确构象的糖蛋白, 避免异常蛋白在内质网过度堆积造成危害, 恢复内质网功能。因此, 上述三种信号转导蛋白与 GRP78 的分离与结合, 是内质网应激的调控的机制。

1.2 诱导基因表达

内质网应激可以诱导基因表达, 其通路有三条。IRE-1 是应激激活的有内切酶活性的内质网跨膜蛋白激酶, 作为核酸内切酶对 XBP-1 mRNA 进行选择性的剪接, 去除 26 bp 的内含子序列, 导致蛋白翻译移码, 产生 XBP-1 蛋白, 转录活化含有上游内质网应激反应元件 (ER stress response element, ERSE) 或未折叠蛋白反应元件 (the unfolded protein response element, UPR) 的基因。

ATF-6 在内质网应激发生后, 从内质网膜转移到高尔基体, 其反式激活结构域被特异蛋白酶 S1P 和 S2P 从膜上水解下来, 转移到胞核中, 与 ERSE 相互作用, 激活许多内质网应激反应蛋白的转录, 包括 GRP78/BIP, CHOP/GADD153, X 框结合蛋白 (X-box binding protein 1, XBP-1), ERp72 和 Hsp. S1P 和 S2P 同时识别、裂解、激活固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element-binding proteins, SREBP), 增加细胞

[收稿日期] 2009-01-16 [修回日期] 2009-03-20

[基金项目] 卫生部比较医学重点实验室项目 (ZDS200810) 北京市科委重大项目 (D0906006040191)

[作者简介] 王旭, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为血脂代谢异常与动脉粥样硬化, E-mail 为 huanwaxu@126.com, 联系电话为 010-64456770。通讯作者王绿娅, 研究员, 博士研究生导师, 主要研究方向为血脂代谢异常与动脉粥样硬化, 获国家自然科学基金和多项省、部级基金资助, 联系电话为 010-64456436, E-mail 为 wanglyh@126.com。

脂质的合成。

激活转录因子 4(activating transcription factor 4 ATF-4)在非应激细胞中有组成性转录,但因为其转录本上游 5'非翻译端存在一个短开放性阅读框,干扰了起始密码子的识别而不能进行有效的翻译。应激时,短开放性阅读框不再被利用,ATF-4的蛋白质合成显著增高。表达产物在核内聚集,促使内质网应激诱导的部分基因的表达,例如:GRP78/BIP, XBP-1 和 CHOP/GADD153^[6]。

1.3 诱导细胞凋亡

但内质网应激过度时,激活下游的凋亡信号分子(如 CHOP/GADD153, JNK, Caspase, p53 以及 Bcl-2 家族)促使细胞发生凋亡^[6-9]。由此可见,内质网应激是存活程序和凋亡程序同时被激活的过程。内质网应激上游三个成分:IRE1, PERK 和 ATF6 介导了 CHOP/GADD153 基因的转录激活。JNK 是信号转导蛋白家族的成员,调节基因表达并参与决定应激状态下细胞的存活或凋亡。Caspase12 是内质网膜上的组成性蛋白,在发生内质网应激时经过特定位点裂解激活,引发细胞凋亡。

2 内质网应激与动脉粥样硬化形成的细胞机制

巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞是 As 斑块内的主要细胞成份,其功能和形态异常是 As 形成的基础。内质网应激诱导细胞凋亡是许多危险因素及炎症反应的共同信号通路^[10],是影响 As 进展的重要因素。内质网应激的凋亡前信号蛋白包括 CHOP 和 TDAG51 等^[11],而 GRP78^[12]、Bcl2、Bcl2XL 等则被认为抑制凋亡的发生。Mauro 等^[9]发现 TRAF2 敲除小鼠成纤维细胞容易在内质网应激条件下发生细胞凋亡, NF- κ B 通路则有助于抑制凋亡的发生。

2.1 内质网应激与内皮细胞功能紊乱

内皮细胞功能紊乱是指血管内皮组织微环境稳态破坏而导致的功能受损。包括内皮依赖的血管紧张,止血和炎症功能紊乱^[13]。Garqalovic 等^[14]发现,调节内皮细胞慢性炎症反应的氧化磷脂在 As 斑块中表达增加,而内质网应激参与氧化磷脂诱导炎症基因的调节通路。采用表达谱,定量 PCR 和免疫印迹法证实,氧化磷脂导致人类主动脉内皮细胞发生内质网应激;免疫组化染色发现人 As 斑块氧化磷脂表达区域发生内质网应激;通过内质网应激诱导剂链病毒毒素和选择性 sRNA 靶向作用于内质网应激信号蛋白转录激活因子-4 和 X 盒结合蛋白 1(X-box Binding Protein-1, XBP1),证实这些转录因子是人类动脉内皮细胞中白细胞介素 8(interleukin-8 IL8),白细胞介素 6(interleukin-6 IL6),和单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)表达的重要调节因子;并发现一个新的氧化磷脂诱导趋化因子(C-X-C 基元)配体 3 其表达需依赖 IKB1。这些结果显示内质网应激是血管炎症和内皮细胞功能不良的普遍调节通路。

2.2 内质网应激与巨噬细胞凋亡

Simon 等^[11]认为内质网应激通常是一个保护机制,强烈、延长的内质网应激才发生巨噬细胞凋亡,增强的生理性

内质网应激与其他有害打击共同作用启动了细胞凋亡。体外试验也证实,通过对巨噬细胞施加另外的“打击”可在较低水平的内质网应激状态下增加巨噬细胞凋亡。

Zhou^[2]用 apoE-/-小鼠建立 As 斑块模型,在 9 周和 22 周分别取主动脉根部组织检测其中未折叠蛋白反应的标记 GRP78,磷酸化 PERK, CHOP, 和 TDAG51,发现在两个阶段都增高,在早期的内膜巨噬细胞和进展型斑块和脂纹泡沫细胞中尤为明显,提示内质网应激贯穿 As 进展的整个过程,且与进展型斑块关系密切。

Feng 等^[15]发现,巨噬细胞内胆固醇大量沉积导致凋亡效应蛋白 CHOP 的表达和钙离子耗竭,后者是已知的引起内质网应激的因素。选择性的抑制胆固醇流向内质网可以同时抑制内质网内钙离子消耗、未折叠蛋白反应和细胞凋亡蛋白酶 3 活性;并且发现 CHOP-/-巨噬细胞可以抵抗胆固醇诱导的凋亡;从而推测,胆固醇诱导的凋亡关键信号通路是未折叠蛋白反应激活及 CHOP。

信号转导子和转录激活子 1(signal transducers and activators of transcription 1, STAT1)是新发现的信号蛋白。Lin 等^[16]为观察 STAT1 在内质网应激中的作用,分别提取 STAT1-/-小鼠与野生型小鼠巨噬细胞,观察清道夫受体 A 型(macrophage type A scavenger receptor SRA)配体和内质网应激激活剂诱导细胞凋亡的程度,发现 STAT1-/-小鼠中的巨噬细胞可显著抵抗凋亡,提示 STAT1 在内质网应激 SRA 介导的凋亡中起关键作用。

2.3 内质网应激与血管平滑肌细胞凋亡

动脉粥样硬化斑块纤维帽内的平滑肌细胞被认为可以合成间质胶原纤维从而增加斑块的稳定性,其凋亡被认为可能促进斑块的破裂。

Pednuzzi 等^[17]用 7 酮胆(甾)醇诱导平滑肌细胞凋亡,证实其导致细胞内钙浓度变化并激活凋亡效应器 CHOP 及内质网应激效应器 GRP78/Bip 和 IRE-1, 7 酮胆(甾)醇也可以激活 IRE-1/Jun-NH(2)终点激酶(JNK)/AP-1 信号途径,促进烟酰胺辅酶氧化酶 4(NAD(P)H Oxidase 4 Nox-4)表达。沉默 IRE-1 和 JNK 可下调 Nox-4 表达并抑制内质网应激依赖的细胞凋亡。显示 Nox-4 在 7 酮胆(甾)醇诱导的平滑肌细胞凋亡中起重要作用并有内质网应激参与。

Croons 等^[18]建立兔颈部动脉粥样硬化斑块动物模型,给予蛋白合成抑制剂嘌呤霉素后观察斑块内细胞成分,发现巨噬细胞和平滑肌细胞减少,体外细胞培养中,给予嘌呤霉素的平滑肌细胞出现凋亡并且检测到内质网应激信号蛋白 X 盒结合蛋白 1(XBP1)和 CHOP 表达,同时给予内质网应激阻断剂放线菌酮可以部分减少平滑肌细胞凋亡,证明平滑肌细胞凋亡机制有内质网应激的参与,单独给予内质网应激诱导剂毒胡萝卜素可以增高 CHOP 表达但不影响细胞存活力,提示内质网应激并不必然导致细胞凋亡。

3 内质网应激与动脉粥样硬化危险因素及其协同作用

脂代谢紊乱、糖尿病、高血压、高同型半胱氨酸血症等是

与As相关的主要疾病,研究发现内质网应激在脂代谢疾病、糖尿病等危险因素影响As进展的过程中发挥作用。另外, Han等^[19]对胰岛素抵抗小鼠和对照组中给予高脂饮食后,两组中内质网应激强度和结果的不同,也反映了As危险因素之间的协同作用,为脂代谢疾病对As进展的影响提供新的认识和理论依据。

3.1 内质网应激与脂代谢紊乱

酰基辅酶A胆固醇酰基转移酶2(acyl CoA cholesterol acyltransferase 2 ACAT-2)的启动子中存在多个能被XBP-1识别结合的顺式元件,它们在特定的细胞中可能受到XBP-1的调节^[20]。ACAT-2主要分布于小肠粘膜上皮细胞和肝细胞中,在胆固醇消化吸收及肝细胞内代谢中具有重要作用^[21],因此,胆固醇诱导内质网应激及其调节ACAT-2基因表达对于胆固醇代谢及As发病机制的研究具有重要意义。

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia FH)以血清胆固醇异常增高和早发As为主要特点,其病理基础是低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor LDL-R)基因突变,FH患者LDL-R基因突变为5类^[22],最近发现,其中转运缺陷等位基因编码的受体蛋白可在内质网到高尔基体的转运过程中完全或部分被受阻,未折叠或错误折叠后聚集在内质网中引发内质网应激,进而上调内质网的各种酶和分子伴侣表达。挪威学者将野生型LDL-R基因及突变体G544V(转运缺陷)分别转入CHO细胞后,通过示踪分析发现,野生型基因表达的编码蛋白迅速分布到细胞膜表面,而突变体表达的错误蛋白则停留在内质网中,并导致ERS的标志蛋白GRP94、GRP78和伴侣蛋白ERp72、钙联接蛋白显著增加,提示某些LDL-R基因突变可直接导致ERS。因此,有学者将FH称为蛋白构象病或内质网储存病。Sjrensen等^[22]研究发现在转染的中国仓鼠卵巢细胞内G544V突变LDL-R与Grp78、Grp94、ERp72和钙联接蛋白相结合,突变LDL-R的滞留可导致内质网应激和未折叠蛋白反应。并且观察到两个内质网应激反应元件IRE1和PERK的显著增高,提示突变LDL-R在内质网中的聚集可能对家族性高胆固醇血症的发生具有重要作用。

3.2 内质网应激与糖尿病

Werstuck^[23]采用链脲霉素诱导载脂蛋白E敲除小鼠复制高血糖模型,发现诱导GRP78/BIP的mRNA水平在各种细胞中升高,提示细胞存在内质网应激。高浓度糖孵育HepG2细胞后GRP78/BIP升高明显。提示其导致的内质网应激具有组织特异性。并证实导致内质网应激的是游离的糖而非与蛋白结合的糖。细胞试验还发现高糖培养的细胞中游离胆固醇增高并且NF- κ B的表达被激活。而两组小鼠的血脂水平无统计学差异,高血糖组出现更显著的进展型As。

Robertson^[24]认为高浓度的细胞内糖可以导致内质网应激,其机制与糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3 GSK-3)有关。GSK-3是一个调节肌球蛋白和NF- κ B的多功能激酶。研究显示,GSK-3可能控制SREBP的激活影响脂质的生物合成和摄取。内质网应激导致的脂质聚集,炎症

和凋亡是进展型As的成因之一。

Han^[19]对胰岛素抵抗和代谢综合征对As的易感性进行研究,用LDL-R(-/-)鼠进行对照试验,分别移植了胰岛素受体(+ /+)或胰岛素受体(-/-)骨髓。给予高脂饮食后发现胰岛素受体(-/-)小鼠As坏死核较大和细胞凋亡增多。胰岛素受体(-/-)巨噬细胞较对照出现Akt磷酸化减少,内质网应激增强和细胞凋亡。证实As斑块中,胰岛素抵抗降低巨噬细胞对内质网应激诱导凋亡的抵抗力。

4 内质网应激与不稳定斑块

急性冠状动脉综合征与不稳定斑块的纤维帽的破裂有关。这个过程可能与巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶或斑块内细胞凋亡增多有关,斑块内平滑肌细胞则可以合成间质胶原纤维增加斑块的稳定性。内质网应激则可以通过诱导细胞凋亡打破这一平衡,可能促进不稳定斑块形成^[3]。

巨噬细胞凋亡贯穿As进展的过程^[25],是斑块进展的重要特征。研究发现,内质网应激信号途径是触发巨噬细胞凋亡的重要机制。在斑块形成早期,巨噬细胞凋亡可以通过限制局部的细胞成分抑制斑块的进展;在进展型斑块中,巨噬细胞凋亡和分泌基质金属蛋白酶促进坏死核形成,是形成不稳定斑块导致急性血管事件的关键因素^[1]。在人和小鼠进展型动脉粥样硬化斑块研究中均发现内质网应激标志物,其中薄帽斑块和破裂斑块中发生内质网应激的巨噬细胞聚集程度最高^[26-27]。

Masafumi等^[27]对71例冠心病患者进行尸检,采用经皮腔内斑块旋切术取得冠状动脉粥样硬化斑块标本152例,根据病理变化分为五种类型:弥漫内膜增厚、纤维斑块、厚帽斑块、薄帽斑块、和破裂斑块;并根据临床表现分为稳定和 unstable 心绞痛组。研究显示在薄帽斑块或破裂斑块中,内质网分子伴侣GRP78和细胞凋亡信号因子CHOP表达较稳定斑块增高,在 unstable 心绞痛患者中表达也较稳定型患者高。另外,在斑块样本中,KDEL和CHOP阳性细胞在 unstable 心绞痛较稳定心绞痛中数量显著增高,第一次证实了人类冠状动脉易损斑块和破裂斑块中内质网应激标志物表达增高,同时发现,在 unstable 斑块中7-酮胆(甾)醇表达增加。将7-酮胆(甾)醇与培养的患者冠状动脉平滑肌细胞和THP-1细胞共孵育时,细胞内质网分子伴侣和凋亡的表达均增高,但加入抗氧化剂可以抑制上述改变。同时发现,内质网应激诱导的细胞凋亡中CHOP途径在 unstable 心绞痛中被激活。用siRNA抑制CHOP可以减少平滑肌细胞和THP-1细胞中内质网应激诱导的凋亡。

5 结语

As的发生和发展涉及多种因素与机制,各种危险因素与疾病的相互影响使得As的形成机制更为复杂,内质网应激作为机体细胞水平的应激广泛参与疾病的病理生理过程,内网应激与糖脂代谢及As的形成之间的关系正反应了疾病之间相互联系的复杂性,同时也加深了对疾病的理解。内质网作为信号传导的枢纽平台,对于细胞凋亡过程发挥着重要

的调控作用。内质网应激通过诱导细胞凋亡影响 A_s 的发展,细胞凋亡在斑块形成中的不同作用取决于斑块进展的不同过程。凋亡的发生可能是通过内质网应激单独作用或与 PRR 配体协同作用导致^[28],还可能有诸如氧化脂质和凋亡受体配体等其他细胞应激原参与。内质网应激与巨噬细胞凋亡具有双重性,能否在早期抑制斑块的形成还是在进展期加速坏死核心的进展取决于其清除死亡细胞的能力。因此,确定巨噬细胞在进展型斑块中功能缺陷的原因至关重要。研究内质网应激与细胞凋亡从有益到有害的转变及其原因仍然是未来研究 A_s 的重点。针对内质网应激采取相应的治疗措施可为 A_s 的治疗提供一个新的线索。

[参考文献]

- [1] Seimon T, Tabas I. Mechanisms and consequences of macrophage apoptosis in atherosclerosis [J]. *J Lipid Res* 2009 **50**: S382-S387.
- [2] Zhou J, Lhotak S, Hilditch BA, et al. Activation of the unfolded protein response occurs at all stages of atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation* 2005 **111** (37): 1814-821.
- [3] Jeffrey G, Dickhout Stephen M, et al. Austin Increased Endoplasmic Reticulum Stress in Atherosclerotic Plaques Associated With Acute Coronary Syndrome: A Balancing Act Between Plaque Stability and Rupture [J]. *Circulation* 2007 **116** (11): 1214-216.
- [4] Ma Y, Hendershot LM. Delineation of a negative feedback regulatory loop that controls protein translation during endoplasmic reticulum stress [J]. *J Biol Chem* 2003 **278** (37): 34864-873.
- [5] Eva S, Susan EL, Adrienne M, et al. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *EMBO Rep* 2006 **7** (9): 880-885.
- [6] 娄丽霞,唐朝枢. 内质网应激与心血管疾病 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2005 **5** (2): 496-499.
- [7] 杨丽霞,沈珠甫,郭瑞威,等. Bcl2在神经酰胺致人脐静脉内皮细胞凋亡中的作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008 **16** (2): 132-135.
- [8] Li J, Lee B, Lee AS. Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis: multiple pathways and activation of p53-up-regulated modulator of apoptosis (PUMA) and NOXA by p53 [J]. *J Biol Chem* 2006 **281** (11): 7260-7270.
- [9] Mauro C, Crescenzi E, De Mattia R, et al. Central role of the scaffold protein tumor necrosis factor receptor-associated factor 2 in regulating endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *J Biol Chem* 2006 **281** (5): 2631-638.
- [10] 彭毅,邵紫楠,丁世芳,等. 动脉粥样硬化中的细胞因子及细胞因子相关信号通路 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008 **16** (2): 161-164.
- [11] Hossain GS, Van Thienen JV, Wanstuck GH, et al. TADG51 is induced by homocysteine promotes detachment mediated programmed cell death, and contributes to the development of atherosclerosis in hyperhomocysteinemia [J]. *J Biol Chem* 2003 **278** (32): 30317-327.
- [12] Reddy RK, Mao C, Baumeister P, et al. Endoplasmic reticulum chaperone protein GRP78 protects cells from apoptosis induced by topoisomerase inhibitors: role of ATP binding site in suppression of caspase-7 activation [J]. *J Biol Chem* 2003 **278** (23): 20915-924.
- [13] Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia oxidative stress and cerebral vascular dysfunction [J]. *Stroke* 2004 **35** (2): 345-347.
- [14] Garalovic PS, Gharavi NM, Clark MJ, et al. The unfolded protein response is an important regulator of inflammatory genes in endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 **26** (11): 2490-496.
- [15] Feng B, Yao FM, Li Y, et al. The endoplasmic reticulum is the site of cholesterol-induced cytotoxicity in macrophages [J]. *Nat Cell Biol* 2003 **5** (9): 769-770.
- [16] Lin WS, Timmins M, Seimon TA, et al. Signal transducer and activator of transcription-1 is critical for apoptosis in macrophages subjected to endoplasmic reticulum stress in vitro and in advanced atherosclerotic lesions in vivo [J]. *Circulation* 2008 **117** (7): 940-951.
- [17] Pedruzzi E, Guichard C, Ollivier V, et al. NAD(P)H oxidase Nox4 mediates 7-ketocholesterol-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human aortic smooth muscle cells [J]. *Mol Cell Biol* 2004 **24** (24): 10703-717.
- [18] Croons V, Martinet W, Herman AG. Differential effect of the protein synthesis inhibitors puromycin and cycloheximide on vascular smooth muscle cell viability [J]. *J Pharmacol Exp Ther* 2008 **325** (3): 824-832.
- [19] Han S, Liang CP, DeVries-Seimon T, et al. Macrophage insulin receptor deficiency increases ER stress-induced apoptosis and necrotic core formation in advanced atherosclerotic lesions [J]. *Cell Metab* 2006 **3** (4): 257-266.
- [20] Lee AH, Iwakoshi NN, Glimcher LH. XBP1 regulate a subset of endoplasmic reticulum resident chaperone genes in the unfolded protein response [J]. *Mol Cell Biol* 2003 **23** (21): 7448-459.
- [21] 袁中华,贾薇,黄谱非,等. 脂肪分化相关蛋白通过酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 1 促进巨噬细胞脂质蓄积 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008 **16** (2): 101-106.
- [22] Sørensen S, Rønne T, Bakken KS, et al. Retention of mutant low density lipoprotein receptor in endoplasmic reticulum (ER) leads to ER stress [J]. *J Biol Chem* 2006 **281** (1): 468-476.
- [23] Wanstuck GH, Khan MI, Femia G, et al. Glucocorticoid-induced endoplasmic reticulum dysfunction is associated with accelerated atherosclerosis in a hyperglycemic mouse model [J]. *Diabetes* 2006 **55** (1): 93-101.
- [24] Robertson LA, Kim AJ, Wanstuck GH. Mechanisms linking diabetes mellitus to the development of atherosclerosis: a role for endoplasmic reticulum stress and glycogen synthase kinase-3 [J]. *Can J Physiol Pharmacol* 2006 **84** (1): 39-48.
- [25] Liang Chien-Ping, Han Seongah, Senokuchi, et al. The Macrophage at the Crossroads of Insulin Resistance and Atherosclerosis [J]. *Circulation Research Volume* 2007 **100** (11): 1546-555.
- [26] Garalovic PS, Gharavi NM, Clark MJ, et al. The unfolded protein response is an important regulator of inflammatory genes in endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 **26** (11): 2490-496.
- [27] Masafumi IM, Hiroyuki H, Tetsuo M, et al. Increased Endoplasmic Reticulum Stress in Atherosclerotic Plaques Associated With Acute Coronary Syndrome [J]. *Circulation* 2007 **116** (11): 1226-233.
- [28] Seimon TA, Obstfeld A, Moore KJ, et al. Combinatorial pattern recognition receptor signaling alters the balance of life and death in macrophages [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 **103** (52): 19794-799.

(此文编辑 李玲玲)